

SÍNDROME AUTOINMUNE/AUTOINFLAMATORIO INDUCIDO POR ADYUVANTES (SÍNDROME ASIA)

AUTOIMMUNE/AUTOINFLAMMATORY SYNDROME ADJUVANT INDUCED (ASIA SYNDROME)

FALASCO VIVIANA¹, SZYRMA MARÍA ELENA², RODRÍGUEZ FALABELLA GONZALO³, MAISONAVE CAMILA⁴, DE LLANO CAROLINA³, QUEVEDO ELIANA³, BAROTTO GABRIELA⁵, BENAVIDEZ FEDERICO³, MALDONADO SEGATTA THAIS⁴, COPPOTELLI SERGIO³

RESUMEN

El síndrome de ASIA (síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes) es una patología relativamente nueva, propuesta en 2011 por Shoenfeld y Agmon-Levin, producida por una reacción inmunológica secundaria a la exposición de adyuvantes, como la silicona, sales de aluminio, adyuvante tipo Freund, y otros como aceites minerales, colágeno y ácido hialurónico utilizados en cosmética e implantes metálicos que han sido asociados con enfermedades inmunomediadas. Estos compuestos introducidos en el organismo pueden generar síntomas como artralgias, mialgias, artritis, fiebre, síndrome Sicca, síndrome de Raynaud y a veces enfermedades del tejido conectivo. Generalmente los síntomas remiten posterior al retiro del agente causal. Si bien la prevalencia de la enfermedad es baja, ha cobrado especial importancia en los últimos años debido al incremento en la demanda de procedimientos estéticos o reparadores de implantes en mama con silicona o la introducción de otros productos, en distintas zonas del organismo a veces sin supervisión médica. Siliconas y otros aceites minerales se han asociado a autoinmunidad.

Palabras clave: ASIA, autoinmune, autoinflamatorio, adyuvantes (siliconas - metacrilato-polímeros), enfermedades reumáticas

SUMMARY

ASIA syndrome (adjuvant-induced autoimmune/autoinflammatory syndrome) is a relatively new pathology, proposed in 2011 by Shoenfeld and Agmon-Levin, mediated by an immunological reaction secondary to adjuvant exposure, such as silicone, aluminum salts, Freund type adjuvants and others such as mineral oils, collagen, and hyaluronic acid used in cosmetics and metal implants have been associated with immune-mediated diseases. These compounds introduced into the body can cause symptoms such as arthralgias, myalgias, arthritis, fever, Sicca syndrome, Raynaud's syndrome, and sometimes connective tissue diseases. Generally, the symptoms remit after the withdrawal of the causative agent. Although the prevalence of the disease is low, it has gained special importance in recent years due to the increase in the demand for aesthetic and restorative procedures associated with breast implants, silicone buttocks and other products, in different areas of the body, sometimes without medical supervision. Silicones and other mineral oils have been associated with autoimmunity.

Keywords: ASIA, autoimmune, autoinflammatory, adjuvants (silicones - methacrylate-polymers), rheumatic diseases

1. Profesora Titular Medicina Interna Universidad Favaloro y Prof. Adjunta Regular Medicina Interna UBA.
2. Jefa de Servicio Clínica Médica
3. Médicos/as de Planta Servicio Clínica Médica
4. Médicos/as Residentes Servicio de Clínica Médica
5. Jefa de Sala de Clínica Médica

Hospital Interzonal General de Agudos Pedro Fiorito. Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires, Argentina

e-mail: vifalasco@hotmail.com

Fecha de recepción: 3 de Enero de 2024

Fecha de aceptación: 10 de Enero de 2024

INTRODUCCIÓN

Yehuda Shoenfeld y Nancy Agmon-Levin, en 2011 introdujeron el término de Síndrome de ASIA por las siglas que representan “Síndrome Autoinmune/autoinflamatorio inducido por Adyuvantes”. En medicina los adyuvantes son sustancias que se administran de manera complementaria para ayudar a la respuesta inmune a un tratamiento, como sucede con las siliconas, aceites minerales, sustancias como metacrilatos, hialurónico, colágeno y otros polímeros como componentes de vacunas. Estos compuestos pueden inducir en el organismo una respuesta inmune tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa en individuos genéticamente predispuestos, estando en relación con los HLA DRB1, DQB1, DQA1 0102, DQ2, DRW 53.

En los últimos años se ha descrito un espectro de cuatro entidades relacionadas con exposición a adyuvantes caracterizadas por una respuesta inmune hiperactiva; ellas son: los fenómenos posvacunación, el síndrome de la Guerra del Golfo, el síndrome de miofascitis macrofágica, y la siliconosis o síndrome de intolerancia o incompatibilidad a los implantes de silicona (SIIS); todas ellas conforman el síndrome de ASIA (1). Las cuatro entidades comparten los mismos signos y síntomas estableciendo el rol de estos adyuvantes en la patogenia de las enfermedades inmunomediadas. Las reacciones locales como sistémicas de autoinflamación se generan al unirse a receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a peligro (DAMPS) en las células de la inmunidad celular y activar al complejo macromolecular proteico denominado inflammasoma, vía proteína del receptor Nod-like 3 (NLRP 3) con activación de la vía de las caspasas que producen la liberación de interleuquinas (IL) 1B, IL 18, IL 33 (2).

Por otra parte, linfocitos autorreactivos y la generación de pérdida de la tolerancia inmune activan la autoinmunidad y conducen a la producción de autoanticuerpos. Estas alteraciones pueden verse aún varios años después de ingresado al organismo el adyuvante, con latencias descriptas de entre 10 a 15 años. Las manifestaciones del síndrome pueden ser leves/moderadas

como artralgias, mialgias, artritis, fiebre, síndrome de Raynaud o desencadenar patologías del tejido conectivo como síndrome Sicca, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis entre otras (1) (3) (4) (5). Los síntomas por lo general remiten con posterioridad al retiro del agente causal. Una de las lesiones anatomopatológicas encontradas es la formación de granulomas no caseificantes tipo sarcoidótico. Una de las cuatro entidades que conforman el espectro del Síndrome ASIA es la “siliconosis”, entidad cada vez más nombrada por el auge de la cirugía estética. La colocación de implantes mamarios como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades del tejido conectivo es contradictoria. En un gran estudio de cohorte que involucró a 11.800 mujeres con implantes de siliconas y basado en la presencia de síntomas autoinflamatorios, se encontró un RR de 1,25 (IC de 95%: 1,08-1,41) para todas las enfermedades del tejido conectivo; sin embargo, para el año 2000 un metaanálisis que no incluyó al trabajo anteriormente mencionado, encontró que el RR era de 0.8 (IC 95% :0,62-1,04) (1). A pesar del aumento en los casos asociados a síndrome de ASIA, la rareza de su presentación impide una estimación tanto de su incidencia como de su prevalencia.

Existen trabajos que describen una prevalencia alta de manifestaciones clínicas reumáticas pero que son inespecíficas y no definen ninguna enfermedad del tejido conectivo, como son la presencia de fatiga, mialgias, artralgias, trastornos cognitivos cercanos al 83,9% en pacientes con antecedentes de implantes de siliconas mamarias como se menciona en el trabajo de Rodríguez y Aljure, en una cohorte de 55 pacientes femeninas en Bogotá en una Clínica reumatológica utilizando los criterios diagnósticos de Schoenfeld para ASIA (5) (6). Colaris y col. (7) describen 2 cohortes de 100 pacientes con diagnóstico de síndrome de ASIA y SIIS, en donde el 97% de la población tenía antecedentes de implantes de silicona mamario, el 3% restante de inyecciones de silicona líquida y un 34 % tenía asociada una enfermedad autoinmune del tejido conectivo (EATC). La FDA en el año 2018 describe una asociación de la siliconosis con distintas enfermedades reumáticas

ticas como el Sjögren en un 8,14 %, 5,96% con Artritis Reumatoide, un 3,1% con la Esclerosis Sistémica y establece que existe un vínculo estadísticamente significativo entre la Fibromialgia y la rotura de los implantes de gel de siliconas (1). Por otra parte, la Sociedad Argentina de Mastología, la Sociedad Argentina de Cirugía Plástica y la Sociedad Argentina de Reumatología recomiendan que los pacientes con enfermedades autoinmunes o antecedentes familiares forman un grupo de riesgo para la colocación de implantes y éstos debieran ser asesorados antes de su colocación por las Sociedades Científicas.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 54 años, con antecedentes de DBT insulinoirrequiriente, ERC en hemodiálisis trisemanal, HTA desde hace 3 años, prótesis mamarias y material inyectado en glúteos años atrás con fines estéticos. Ingresa al servicio de Clínica Médica por cuadro febril y monoartritis de muñeca derecha, de semanas de evolución. Examen físico: presencia de xerostomía, mamas asimétricas, la izquierda con aumento de tensión a la palpación y la derecha con áreas fluctuantes, impresionando rotura de la prótesis, con adenopatías axilares derechas, derrame pleural bilateral, lesión necrótica plantar derecha, tumefacción con dolor y calor de muñeca derecha. Exteriorizaba además manifestaciones neurológicas con cuadro de deterioro cognitivo. Laboratorio: leucocitosis con neutrofilia, anemia normocítica, normocrómica, proteína C reactiva (PCR) elevada. Serologías virales no reactivas (NR). Se realizaron hemocultivos y ecocardiograma transesofágico (ETE) por sospecha de artritis séptica iniciándose terapia ATB de amplio espectro. Los hemocultivos fueron negativos y el ETE no evidenció la presencia de vegetaciones. Por persistencia de registros febriles, la artritis monoarticular y la lesión tipo necrótica vasculítica en la planta del pie y pierna (Fig.1) se solicitó laboratorio reumatológico cuyos resultados fueron: anticuerpo anti péptido citrulinado cíclico (anti- PPC) y Factor reumatoide (FR) negativos, anti - Ro positivo, Factor antinuclear (FAN) negativo. En la Rx. de tórax se observó

la presencia de una opacidad basal bilateral. Ecografía mamaria muestra mamas de aspecto heterogéneo con prótesis de contenido líquido particulado e imágenes ecogénicas lineales en su interior, adenopatías axilares derechas. La TAC de Tórax evidenció adenopatías medias-tinales y axilares, imágenes pseudonodulares bilaterales en vidrio esmeril distribuidas en ambos campos pulmonares, derrame pleural bilateral y prótesis mamarias que impresionan presentar ruptura bilateral (Fig. 2). Se solicitó una RNM de muñeca que demostró la presencia de una artropatía inflamatoria.

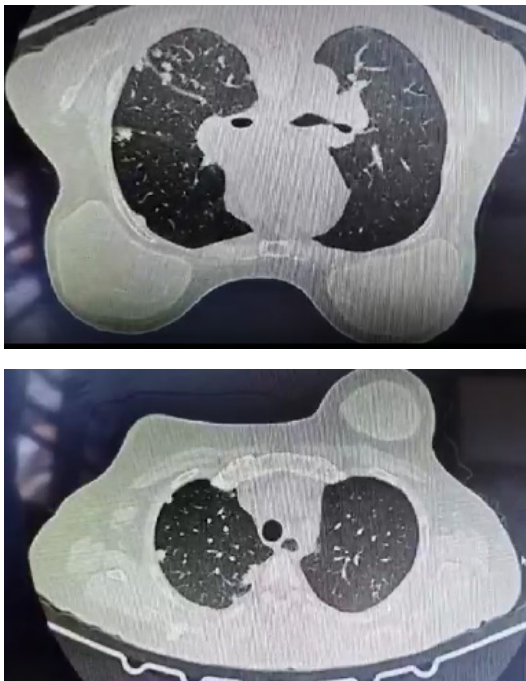
Fig. 1. Lesiones vasculíticas en planta de pie y en pierna



La paciente persistió con registros febriles durante la internación y pensando en una enfermedad autoinflamatoria, inició tratamiento con colchicina desapareciendo la temperatura. Se efectuó biopsia ganglionar y sinovial de la muñeca, confirmándose la presencia de un granuloma no caseificante, tipo sarcoidótico, técnicas de PAS y Grocott negativas. Se realizó FBC con BAL que cuantificó un 85% de ma-

crófagos, sin inclusión atípica, luz polarizada y estudios microbiológicos negativos. La biopsia de la lesión plantar progresada a pierna evidenció una vasculitis leucocitoclástica. Ante la sospecha de síndrome autoinflamatorio/autoinmune por adyuvante (ASIA) se solicitó estudio genético para reunir mayor cantidad de criterios. Inició terapia con corticoides, meprednisona 1 mg/Kg/d, los cuales se agregaron a la colchicina mostrando la paciente una lenta mejoría clínica. Se solicitó interconsulta con cirugía plástica para la remoción de la prótesis. El estudio genético arrojó positividad para los HLA DRB1 y DQB1. La paciente evolucionó en forma tórpida debido a sus patologías de base, DBT, ERC en hemodiálisis a lo cual se agregaron múltiples intercorrientes infectológicas.

Fig. 2. TAC de tórax: adenopatías mediastinales y axilares, imágenes pseudonodulares bilaterales en vidrio esmeril distribuidas en ambos campos pulmonares, derrame pleural bilateral y prótesis mamarias que impresionan presentar ruptura bilateral.



DISCUSIÓN

El síndrome de ASIA se caracteriza por ser una entidad multifactorial, en la cual existe una compleja interacción del adyuvante con el sistema inmunológico y la genética del individuo.

Cualquier adyuvante puede ser el gatillante en la activación de la respuesta inmune tanto de la innata como de la adaptativa y generar una reacción a cuerpo extraño que inicialmente se expresa como una respuesta inflamatoria aguda y luego fibrótica crónica granulomatosa con posterior aparición de autoinmunidad. Las células de la inmunidad innata (macrófagos, células dendríticas) tienen en su membrana receptores denominados PRR (receptores de reconocimiento de patrones) que identifican tanto a moléculas de patógenos microbianos o PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) y a moléculas indicativas de daño celular o DAMPs (patrones moleculares asociados a daño celular) que se activan por agentes como cristales de colesterol, ácido úrico, hialuronato, b-amiloide, asbesto, aluminio, siliconas, etc. Existen cuatro tipos de PRR: TLR (toll like receptor), CLR (C-type lectin receptors), RLR (RIG-I-like helicase receptors) que reconocen PAMPs y los NLR (NOD-like receptors), receptores citoplasmáticos que reconocen DAMPs, entre ellos el NLRP3. Esto activa a un complejo macromolecular proteico llamado inflamosoma que es un efector primordial de la respuesta inmunitaria innata.

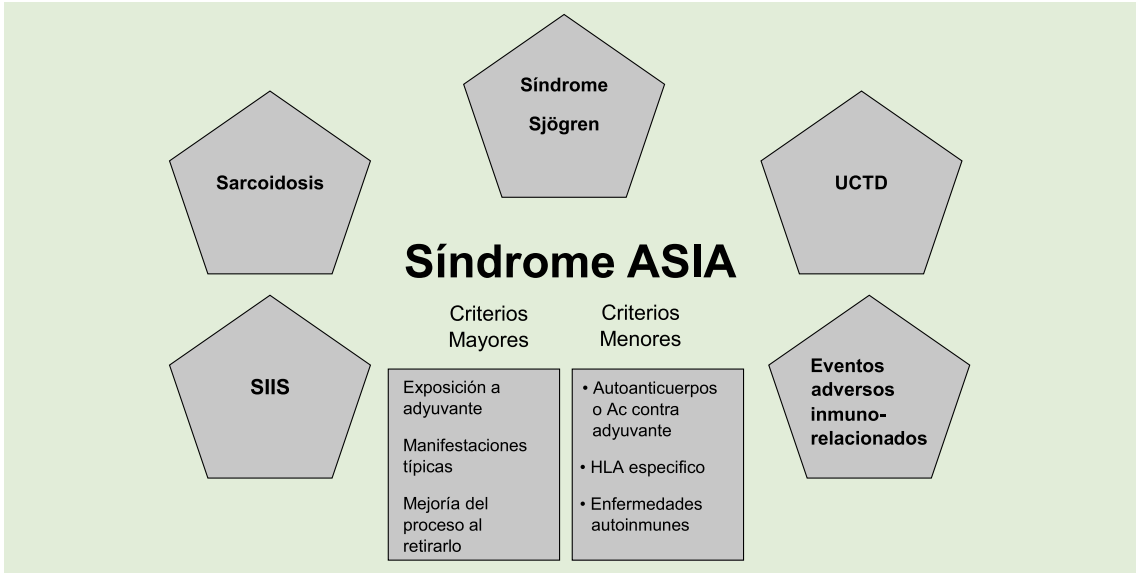
La activación a través del receptor NLR, genera tres tipos de respuestas: activación de la vía de las Caspasa1 y la secreción de IL proinflamatorias (IL-1 β , IL-18), activación de la vía inflamatoria NF κ B (Factor Nuclear Kappa-Beta) y la estimulación de la apoptosis celular (2). La inflamación es, en sí misma, un mecanismo de defensa, pero cuando la inflamación es crónica puede, paradójicamente, generar daño. El mecanismo por el cual se relacionan los polimorfismos de HLA con enfermedades autoinmunes no está bien entendido, pero sí se sabe que existe una pérdida de la tolerancia inmunológica de los antígenos HLA clase II, llevando a presentación de péptidos propios o extraños que imitan las moléculas propias de los linfocitos T autorreactivos. Existen cuatro entidades que componen el Síndrome ASIA: los fenómenos posvacunación, el síndrome de la Guerra del Golfo, el síndrome de miofascitis macrofágica y la siliconosis o síndrome de intolerancia o incompatibilidad a las siliconas (SIIS). La relación existente entre los implantes de silico-

nas mamarios y el sistema inmune se debe a la producción y activación de células B y T, aumento de anticuerpos IgG y células Th1/Th17 en la cápsula de silicona lo que produciría una respuesta inmunogénica a través de reacciones cruzadas con glucosaminoglicanos naturales y moléculas que contienen silicona en el tejido conectivo (5) desencadenando una respuesta inmune intensificada con liberación de citocinas inflamatorias, mayor expresión del complejo principal de histocompatibilidad, pérdida de la tolerancia y producción de autoanticuerpos. La silicona como dispositivo médico la encontramos en prótesis mamaria, articulares, válvulas cardíacas, lentes intraoculares y son utilizados desde la década de los 60 (8). Su seguridad ha sido comprobada por la FDA y otras instituciones en el transcurso de los años, sin embargo, la aparición del síndrome de ASIA en pacientes genéticamente predispuestos es factible. Para el año 2019 Watad y col., analizaron más de 500 casos inscriptos en el registro internacional del síndrome de ASIA, la mayoría mujeres, de las cuales el 12,5 % habían estado expuestas a implantes de silicona. El 69% desarrollaron enfermedades autoinmunes definidas (enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, esclerodermia, lupus eritematoso sisté-

mico) y la presencia de anticuerpos positivos se vio evidenciada en un 54.4% de los casos (9). La incompatibilidad a las siliconas, síndrome Sjögren, sarcoidosis, desórdenes del tejido conectivo indiferenciado, eventos adversos inmunomediados son las 5 constelaciones que rodean a los criterios ASIA (Fig.3) (10). El diagnóstico es clínico y se realiza a través de reunión de criterios siendo los mayores, la exposición a un adyuvante, manifestaciones clínicas típicas, como fiebre, artromialgias, fatiga crónica, ojos y boca secos, manifestaciones neurológicas como pérdida de la memoria o deterioro cognitivo, la desaparición del cuadro ante la remoción del material y la biopsia típica del órgano involucrado. Los criterios menores son la presencia de enfermedades autoinmunes, HLA específicos DQB1, DRB1 y autoanticuerpos o anticuerpos contra el adyuvante. El diagnóstico se realiza con la reunión de dos criterios mayores o uno mayor y dos menores (tabla 1). El tratamiento se basa en la eliminación del estímulo, si los casos son graves, observándose generalmente la remisión sin necesidad de iniciar inmunomoduladores.

El caso presentado inició con un cuadro febril persistente con temperaturas de 39°C, manifestaciones articulares, mialgias, dete-

Fig. 3. Criterios diagnósticos de síndrome ASIA y las cinco condiciones que lo acompañan (SIIS: Síndrome de incompatibilidad a siliconas. Sarcoidosis. Síndrome Sjögren. UCDT: Enfermedades indiferenciadas del tejido conectivo, eventos adversos inmunorelacionados).
Fuente: Extraído de Review Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. Biomolecules 2020, 10, 1436. Modificado por autores.



rioro cognitivo, lesiones granulomatosas tipo sarcoidóticas articulares, pulmonares con adenopatías mediastinales, axilares, y lesiones vasculíticas en miembros inferiores. Presentaba asimetría de una de las prótesis mamarias encontrándose en los estudios de imágenes una posible rotura de la silicona. Este acontecimiento puede producir niveles elevados de PCR, índices proinflamatorios y procoagulan-

tes significativamente altos. Con diagnóstico de Síndrome ASIA por reunión de criterios: exposición a un adyuvante, sintomatología típica, biopsia característica y como criterios menores el HLA compatible, anticuerpo RO positivo (3 criterios mayores y 2 menores) comenzó tratamiento con corticoides y colchicina a la espera de la remoción de la prótesis por Cirugía Plástica ante la complejidad del cuadro.

Cuadro 1: Criterios de Yehuda Shoenfeld y Nancy Agmon-Levin

Criterios mayores
Exposición a un estímulo externo (infección, adyuvante, silicona) antes de la aparición clínica
Aparición de manifestaciones clínicas típicas
• Mialgias, miositis, debilidad muscular • Artralgias/artritis • Fatiga crónica. Sueño no reparador, trastornos del sueño • Enfermedad desmielinizante (manifestación neurológica) • Deterioro cognitivo, pérdida de memoria • Fiebre, xerostomía • La remoción del agente causal produce mejoría • Biopsia típica de los órganos involucrados
Criterios menores
• Presencia de anticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante • Otras manifestaciones clínicas • HLA específico • Compromiso de una enfermedad autoinmune

Fuente: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmunity 2011; 36: 4-8.

Tabla 1. Laboratorio en sangre

	26/07/23	01/08/23	12/09/23	23/09/23	09/10/23
GB /mm ³	31.8	36.6	20.9	16.4	20.5
Neut /mm ³	27.7	33.8	17.8	12.9	17.9
Linf /mm ³	2.26	1.21	1.68	2.11	1.40
Hb g/dl	9.4	9.00 g/dl	6.6	7.3	8.3
Hto %	31	29	21	24	27
Plaq /mm ³	555	388	376	315	267
VSG mm/h	71	81	41	64	77
PCR mg/L	24.06	42.74	17.62	22.64	9.20
Procalcitonina ng/ml	72.39	> 100	1.36	1.46	1.54
Urea mg/dl	147	129	59	94	162
Creat mg/dl	5.93	6.51	2.71	4.25	4.86

GB: glóbulos blancos; VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente con un cuadro de desregulación inmune inducida por un adyuvante “silicona” introducidos años atrás, resultando en un síndrome de difícil

diagnóstico, con una evolución tórpida, pese a la extirpación de las prótesis, por la enfermedad de base de la paciente, diabetes en hemodiálisis e intercorrientes infectológicas asociadas, en su internación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. “ASIA” autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmunity* 2011; 36: 4-8.
2. Rodríguez L, Leiro V, Olivares L. Enfermedades autoinflamatorias con manifestaciones cutáneas. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2017;45(2):94-100.
3. Pavlov-Dolijanovic S, Vujasinovic Stupar N. Women with silicone breast implants and autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants: description of three patients and a critical review of the literature. *Rheumatol Int*. 2017 Aug;37(8):1405-1411. doi: 10.1007/s00296-017-3731-4. Epub 2017 May 2. PMID: 28466365.
4. Puerta Sarmiento GE, Modragón I, Echeverri A, Sua LF, Bonilla-Abadía F, Aguirre-Valencia D. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA), medical treatment of severe systemic compromise: case report. *Colomb Med (Cali)*. 2023 Mar 30;54(1):e5004625. doi: 10.25100/cm. v54i1.4625. PMID: 37424740; PMCID: PMC10327631.
5. Papilla Sandoval M, Sarmiento Pardo P, Larrarte Arenas D, Cortes Fonseca D, Camargo González F, Halliday Rueda A. Síndrome de ASIA, una patología desconocida. *Rev. Colombiana Cirugía Plástica y Reparadora*. 2022; 28 (1):42-48
6. Rodríguez D, Aljure Diaz MF, García Ordoñez AM. Prevalencia de síndrome de autoinmunidad/inflamación inducida por adyuvantes, secundario a prótesis mamaria de silicona, en población que asiste a consulta a un centro de reumatología en Bogotá. Repositorio Institucional EdocUR [Internet]. 2019 Oct 23 [cited 2021 Nov 26]
7. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res*. 2017 Feb;65(1):120-128. doi: 10.1007/s12026-016-8821-y. PMID: 27406737; PMCID: PMC5406475
8. Sorrentino L, Vergel L, Hamaui A, Dubinsky D. Síndrome autoinmune inducido por inyección cosmética de ácido hialurónico. *Revista Argentina de Reumatología* 2020; 31(4):40-43
9. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory diseases associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clinical Immunology* 2019, 203. pp. 1-8. ISSN 1521-6616
10. Borba V, Malkova A, Basantsova N, Halpert G, Andreoli L, Tincani A et al. Review Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules* 2020, 10, 1436